FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

N° 166

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

René COLLETTE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Diplômé de l'Institut de Médecine coloniale de Paris

Contribution à l'Étude des Syphilis arseno-résistantes

Président de Thèse : M. Le Professeur JEANSELME

PARIS
LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13e

1923

166

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

René COLLETTE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Diplômé de l'Institut de Médecine coloniale de Paris

Contribution à l'Étude des Syphilis arseno-résistantes

Président de Thèse : M. Le Professeur JEANSELME

PARIS
LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER.

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. LEJARS. HARTMANN. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologique	FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA.
Clinique thérapeutique	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILLEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI.
ALGLAVE.
BASSET.
BAUDOUIN.
BLANCHETIÈRE
BRANCA.
CAMUS.
CHAMPY.
CHEVASSU.
CHIRAY.
CLERC.
DEBRÉ.
DESMAREST.
DUVOIR.
FIESSINGER.
GARNIER.
GOUGEROT.
GRÉGOIRE.
GUENIOT.
GUILLAIN.
HEITZ-BOYER.
JOYEUX.
LABBÉ (H.).
LAIGNEL-LAVASTINE.
LANGLOIS.
LARDENNOIS.
LE LORIER.
LEMIERRE.
LEQUEUX.
LEREBOULLET.
LERI.
LÉVY-SOLAL.
MATHIEU.
METZGER.
MOCQUOT.
MULON.
OKINCZYC.
PHILIBERT.
RATHERY.
RETTERER.
RIBIERRE.
ROUSSY.
ROUVIÈRE.
SCHWARTZ.
STRROHL.
TANON.
TERRIEN.
TIFFENEAU.
VILLARET.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n entend leur donner aucune approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL PINARD

Hommage reconnaissant.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

MEIS ET AMICIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547504_0036

Étude expérimentale

La question de l'arséno-résistance des parasites date des premiers essais de thérapeutique des trypanosomiases par les composés arsenicaux, en particulier par l'atoxyl, le premier en date des arsenicaux organiques parasiticides.

Dès ce moment cliniquement et expérimentalement à la suite des travaux d'Erlich en particulier, on s'aperçut des trois faits suivants, à savoir : que certaines espèces et certaines races de trypanosomes sont naturellement réfractaires à l'action des arsenicaux parasiticides ; que d'autres espèces ou races normalement sensibles à ces mêmes arsenicaux peuvent dans des circonstances données acquérir une résistance durable à l'égard de ces composés, résistance qu'ils sont susceptibles de conserver à travers leurs passages sur les animaux d'expérience ; les cas rentrant dans cette variété étant ceux où un traitement à faibles doses progressives a permis l'accoutumance, la vaccination du parasite à l'égard du médicament, parasite qui ne se montrera plus sensible qu'à une dose beaucoup plus élevée d'arsenic : qu'il existe enfin une troisième variété d'arséno-résistance. C'est celle qui

fait qu'un individu d'une espèce normalement sensible aux arsenicaux comme le trypanosoma gambiense à l'atoxyl par exemple, devient subitement et sans aucun traitement précédent, réfractaire à la thérapeutique arsenicale à doses normales.

Ces faits ne sont que des cas particuliers de phénomènes très généraux. Ils ne sont propres ni aux protozoaires ni aux arsenicaux. Marks a rendu une souche de paratyphoïdes capable de résister à une dose d'acide arsénieux égale à huit fois la dose mortelle pour ces organismes. Ehrlich expérimentant sur les agents thérapeutiques des trypanosomiases est arrivé à rendre ces organismes résistants à trois ordres de médicaments, à savoir :

1° Substances du groupe des arsenicaux : acide arsénieux; atoxyl arsénophénylglycine; salvarsan; néo-salvarsan.

2° Substances du groupe des couleurs azoïques : trypanrouge et trypanbleu.

3° Groupe des couleurs basiques de la série du triphénylméthane : fuchsine; violet de méthyle et autres.

Lorsque les trypanosomes ont été rendus résistants à un médicament d'un de ces groupes, ils présentent une résistance spécifique de groupe; une race fuchsino-résistante est également résistante au violet de méthyle et se comporte comme une race neuve vis à vis des substances des autres groupes. Il y a à ces faits des restrictions. L'arséno-résistance se montrant dans un certain nombre de cas plus élective et étant particulièrement marquée pour une seule substance, par exemple un parasite résistant à l'atoxyl, peut garder une sensibilité marquée à l'arsa-

cétine, un parasite résistant au 914 être sensible au 606.

Nous verrons plus loin quelles hypothèses sont susceptibles d'éclairer ces faits, et quelles applications pratiques ils peuvent entraîner.

Nous arrêterons ici cette parenthèse ouverte au début même de notre étude et concernant la chimiothérapie des trypanosomiases. Certes, les documents concernant l'arséno-résistance, observations et expériences, sont particulièrement riches concernant cette classe de parasites, en raison des facilités d'observation et d'expérimentation sur ce matériel : de l'évolution de la maladie, de l'incubation et du mode d'inoculation. Mais il reste à démontrer dans quelle mesure les résultats obtenus concernant cette classe de parasites sont applicables à cette autre classe que nous nous prpoosons d'étudier particulièrement au point de vue de l'arséno-résistance, à savoir les tréponèmes et particulièrement celui de la syphilis. Passer de l'un à l'autre serait admettre la proche parenté systématique de ces deux classes de parasites; or, rien n'est plus douteux que cette parenté, rien n'est plus discutable que la place des tréponèmes dans la classification. Il existe d'indiscutables ressemblances dans l'allure clinique des maladies à trypanosomes et à tréponèmes, mais il s'agit d'un simple phénomène de convergence, n'impliquant nulle parenté réelle de l'un à l'autre.

Avant d'aborder l'étude proprement dite de l'arséno-résistance expérimentale de tréponèmes, il est nécessaire de dire un mot des diverses manières dont peut être comprise l'activité thérapeutique des arsenicaux et les divers

degrés de sensibilité et de résistance que peuvent présenter les parasites.

Deux théories sont en présence concernant cette activité. Celle de Ehrlich qui admet l'action directe parasitotrope du médicament, la fixation au protoplasma du parasite. D'autre part, la théorie soutenue par Danysz particulièrement admettant l'action indirecte du médicament. D'après ce dernier auteur il est très possible que la disparition des tréponèmes ou des trypanosomes ne résulte pas de l'action directe du produit sur le parasite et que la mort de ce dernier ne soit pas le résultat d'une combinaison dans le corps du produit injecté avec une substance indispensable à sa vie, mais des changements amenés par le médicament dans la constitution physico-chimique du sang et causant la mort du parasite par simple hétérotomie entre ce dernier et son milieu.

Les théories de Ehrlich, théorie des chimiocepteurs, haptophores et toxophores, comparaison avec la flèche empoisonnée, sont trop connues pour qu'il soit besoin de les résumer ici. Signalons simplement l'objection qu'on leur a faite que les arsenicaux sont inactifs in vitro contre les tréponèmes comme l'atoxyl est inactif contre les trypanosomes in vitro. Le fait est en partie exact, des dilutions faibles se montrent sans action sur la mobilité des tréponèmes, mais comme le montrent les observations de Hata et les expériences de Noguchi que nous relatons plus loin, des concentrations plus élevées immobilisent puis tuent le tréponème. L'observation même de l'inefficacité des faibles doses sur le tréponème est incomplète; car si nous inoculons des tréponèèmes ayant séjourné dans une

solution faible d'arsénobenzol et parfaitement mobiles, nous constatons que l'inoculation reste négative, preuve de la fixation du médicament sur le parasite. Preuve également de la nécesité d'attendre in vitro comme dans l'organisme des dilutions suffisamment fortes pour tuer le tréponème. Il n'en reste pas moins exact que les arsenicaux arsénobenzènes en particulier subissent des transformations dans l'organisme, précipitation puis résolubilisation, mais c'est par fixation directe que ces produits de transformation, très proches parents d'ailleurs du produit injecté, agissent sur le parasite. Remarquons enfin que l'intéressante hypothèse d'Ehrlich de la présence de groupes haptophores nous permet de comprendre que certains parasites résistants à un produit arsenical donné puisse rester sensible à un autre produit voisin par suite de l'action différente des groupes haptophores qui permettent l'agression du parasite, d'une façon en partie dif-hérente de la première. Remarquons de plus que d'après Ehrlich le pouvoir fixateur des parasites est diminué d'une manière considérable, mais continue encore d'exister, d'où la nécessité d'atteindre des doses beaucoup plus élevées de produit arsenical, mais alors dose parasitotrope et dose organotrope se rapprochent d'une manière dangereuse, d'où l'indication de changer de médicament plutôt que de s'exposer aux accidents d'organotropisme.

L'arséno-résistance peut être également envisagée comme fonction non plus de la perte du pouvoir fixateur, mais de l'acquisition d'un pouvoir antitoxique du parasite.

Signalons enfin que si évidente que soit la fixation du

médicament sur le parasite il ne faut pas négliger le rôle de l'organisme, démontré par ce fait qu'un parasite peut cesser de devenir résistant en changeant d'hôte, ce qui s'expliquerait par la variation du complexe formé par les albumines de l'organisme et le produit arsenical. Ajoutons même que ce cas semble se réaliser fréquemment en clinique humaine.

Signalons également ce fait que si générale que soit la possibilité de fournir des races arséno-résistantes chez les tréponèmes et les trypanosomes, elle varie dans de grandes limites suivant le groupe envisagé, certaines spirilloses comme la spirillose des poules par exemple, d'après Ehrlich, semblant donner assez difficilement des races arséno-récidivantes. Le tréponéma-pallidum est-il une de ces races? Cest ce que nous nous proposons d'étudier.

Nous étudierons maintenant les diverses tentatives qui ont été faites d'étudier expérimentalement la question de l arséno-résistance des tréponèmes. Elles sont peu nombreuses en raison des nombreux passages successifs que demandent de telles expériences. En ce qui concerne en particulier le tréponème de la syphilis les difficultés sont multiples et les seules expériences dont nous ayons connaissance sont celles de Noguchi faites in vitro.

Rappelons d'abord que c'est précisément pour éviter la création de l'arséno-résistance qu'il redoutait d'après ses premières expériences sur les trypanosomes qu'Erlich avait établi sa technique primitive de l'administration du salvarsan, dose unique massive permettant la stérilisation. En 1911 Rothermund et Dale étudient expérimentalement la question en utilisant comme matériel d'expérience, in

vivo, la spirillose des poules et l'atoxyl. Ils font vingt passages durant un mois et demi avec des spirochètes traités par le 1/3 de la dose efficace d'atoxyl et ils constatent qu'au seizième passage les spirochètes réagissent aux doses curatives d'atoxyl comme des spirochètes neufs. Ils essaient ensuite l'action du 606 sur des spirochètes ayant subi vingt passages et toujours traités par le 1/3 de la dose curative d'atoxyl. Ces spirochètes réagissent comme des spirochètes neufs. Ces auteurs concluent que l'arséno-résistance n'est pas à craindre.

Cette expérience n'est pas concluante, car en 1911 également, Gonder recherche si le spirochète de la fièvre récurrente (souche russe) et le spirochète de la spirillose des poules pouvaient devenir arséno-résistants. Les résultats de ces expériences montrent que des souris infectées du tréponème de la récurrente russe auxquelles on injecte de petites doses de salvarsan (1 cm³ d'une dilution à 1 p. 4.000 la dose curatrice étant 1 cm³ à 1 p. 800) donnent une race de spirochètes qui par passages successifs s'habituent à des doses progressivement croissantes du produit arsenical. L'injection de 1 cm³ d'une solution à 1 p. 240 ne produit plus aucune action, même quand l'injection est faite par voie intra-péritonéale. En ce qui concerne l'arséno-résistance du spirochète des poules l'auteur conclut qu'elle est difficilement réalisée, mais qu'elle est néanmoins également possible, ce qui expliquerait l'échec des auteurs précédents à créer une race arséno-résistante de spirochètes des poules. Cet auteur conclut donc à la possibilité de l'arséno-résistance.

Plus intéressantes sont les expériences faites par

Akatsu et Noguchi, car elles porteront sur les organismes qui nous intéressent spécialement ici : le treponema pallidum.

Désirant étudier l'arséno-résistance des tréponèmes, les auteurs établissent d'abord qu'ils ont à leur disposition les moyens suivants pour la démontrer :

1° Déterminer in vivo la résistance du tréponème à l'action de la drogue avant et après l'administration de celle-ci.

2° Soumettre in vitro les tréponèmes provenant d'animaux neufs et d'animaux traités à l'action de quantités variables de médicament et les inoculer en série à des animaux sensibles.

3° Cultiver l'organisme au lieu de l'inoculer aux animaux comme en 2°.

4° Déterminer les degrés de tolérance de cultures pures de tréponèmes à un médicament donné en éprouvant la résistance des organismes à des doses croissantes de médicament.

Pour des raisons techniques, les auteurs rejettent les trois premiers procédés et appliquent le quatrième.

Les auteurs ont étudié de cette manière la façon de se comporter de trois races de treponema pallidum, du treponema microdentium et du spirocheta refrigens envers le salvarsan, le néosalvarsan, le sublimé et le lugol. Les auteurs ont employé comme milieu de culture le bouillon ascite neutre contenant un fragment de rein de lapin recouvert d'huile de paraffine placé à 36 dans l'appareil à anaerobies. Le volume total de milieu de culture dans chaque tube était uniformément de 5 cm³, y compris la substance ajoutée.

Au bout de 14 jours on examine à l'ultra-microscope. On faisait à partir des milieux ayant cultivé des repiquages dans une nouvelle série de milieux contenant différentes doses de médicament. Quinze jours après des repiquages étaient faits de la même façon et répétés tous les quinze jours.

Pour des doses élevées de médicament la culture était complètement arrêtée. En diminuant la quantité la culture était augmentée d'autant. Pour des quantités très faibles le médicament ne produisait aucune action. Pour des quantités intermédiaires les organismes étaient moins nombreux, moins actifs et souvent d'apparence granuleuse; on trouve dans ces tubes de nombreuses formes dégénérées. En faisant six repiquages de cultures contenant des doses sub-mortelles dans des tubes contenant la même quantité de médicament, on n'obtient plus de culture. En faisant le prélèvement dans des tubes contenant des quantités moindres on a des tréponèmes qui peuvent être repiqués dans un tube contenant des doses de médicament plus fortes que celui dont ils proviennent.

Nous rapportons ici les tableaux des auteurs se rapportant au salvarsan et au néosalvarsan concernant les doses maxima pour lesquelles une culture abondante se produit encore au cours des repiquages successifs.

Les chiffres indiquent le nombre de milligrammes de produit contenus dans 5 cm^3 de milieu de culture.

Le premier tableau se rapporte au salvarsan, le second au néosalvarsan.

	1	2	3	4	5	6	7
Tr. pallidum	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.
Race Mc D.....	0.03	0.05	0.06	0.07	0.07	0.08	0.10
— R.....	0.02	0.03	0.04	0.04	0.05	0.10	0.12
— ZA.....	0.02	0.04	0.04	0 05	0.08	0.12	accident
T Microdentium.....	0.01	0.02	0.04	0.06	0.07	0.07	»
S refringens.....	0.02	0.02	0.04	accident	0.04	0.04	0.05

	1	2	3	4	5	6	7
T. pallidum.....	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.	mg.
Race Mc D	0.03	0.07	0.08	0.10	0.12	0.15	0.15
— R.....	0.02	0.05	0.06	0.06	0.07	0.08	0.08
— ZA	0.03	0.04	0.06	0.06	0.07	0.08	0.10
T Microdentium.....	0.02	?	0.03	0.07	0.10	0.10	0.10
S refringens.....	0.03	0.06	0.08	0.08	0.10	0.10	0.10

Les auteurs donnent des tableaux analogues concernant le sublimé et la solution de lugol. Ils étudient en outre la croissance relative en milieux additionnés de médicament de tréponèmes neufs et de tréponèmes ayant cultivé dans un milieu contenant du médicament.

Ils étudient également les doses maxima pour lesquelles différentes races résistantes donnent encore une culture après avoir été repiquées pendant plusieurs générations en milieu ordinaire. Des expériences faites en milieu solide ne donnèrent pas de résultats.

Les conclusions des auteurs sont, du moins en ce qui concerne les arsenicaux, que :

1° Tr. pallidum et tr. microdentium en 3 à 4 mois ont augmenté leur tolérance pour le salvarsan et le néosalvarsan à cinq fois et demie leur tolérance primitive. Avec spirochæta refringens l'augmentation fut de trois fois.

2° La résistance a une limite au delà de laquelle il n'y a plus d'augmentation possible.

3° La résistance acquise disparaît graduellement quand les spirochètes sont cultivés de nouveau en milieu ordinaire.

Ces intéressantes expériences nous prouvent que la crainte d'Ehrlich était en partie exacte, qu'il peut se produire une accoutumance progressive des tréponèmes aux arsenicaux, et qu'il y a lieu de prendre certaines précautions dans leur administration thérapeutique.

Mais à côté de cette arséno-résistance secondaire acquise n'y a-t-il pas une résistance primitive qui fait que par un phénomène de mutation, pour employer une expression empruntée à la botanique, un tréponème se montre brusquement et d'emblée résistant aux arsenicaux ?

Cela d'ailleurs peut être sur un terrain spécial. Cette influence du terrain pouvant se rapporter en particulier à un état spécial de la glande hépatique qui semble jouer un rôle important dans la transformation et l'activité parasiticide des arsenicaux, comme le prouve l'expérience de Levaditi, dans laquelle l'atoxyl inefficace in vitro contre les trypanosomes devient efficace dès que l'on ajoute à la solution un fragment de foie.

C'est à la clinique qu'il faut nous adresser pour avoir la démonstration de l'existence de semblables cas, après avoir éliminé soigneusement les cas signalés comme arséno-résistances primitives et qui ne sont en réalité que des arséno-résistances secondaires.

ÉTUDE CLINIQUE

Les cas signalés par les auteurs comme manifestations d'arséno-résistance sont de valeur très inégale par leur étiologie et leur symptomatologie. Nous nous proposons d'étudier ces manifestations en les illustrant d'un certain nombre d'observations que nous avons recueillies dans la littérature.

Parmi les observations signalées — d'ailleurs nombreuses — nous n'avons conservé que les plus intéressantes. Nous avons en effet laissé de côté celles publiées comme syphilis non influencées par les arsenicaux, comme récidives, comme arséno-résistances, et qui ne relèvent en réalité que de traitements manifestement insuffisants. Les cas de ce genre se sont montrés fréquents au début de l'emploi des arsenicaux et ont été en particulier publiés par Gaucher ou sous son inspiration.

A côté de ces observations nous en trouvons d'autres où un traitement en apparence intensif, soit comme durée, soit comme doses totales ou maxima, soit par l'association des médicaments, n'amène pas la rétrocession des accidents, en amène l'aggravation ou n'empêche pas une récidive rapide.

Ce sont ces cas en particulier que nous désirons étudier et notre but est d'établir que dans la plus grande majorité il y a une faute de traitement, que l'on n'a pas employé la méthode optima — car il en existe une — de manier les arsenicaux, méthode que nous énoncerons suivant la formule de M. Marcel Pinard.

1° Loi de progression des doses.

2° Loi des grosses doses qui seules arrivent à détruire le tréponème, soit 1 centigr. par kilogramme de poids corporel pour le 606 et 1 centigr. et demi pour le 914.

3° Loi des courtes périodes de repos : ne pas mettre plus de trois semaines entre les séries.

Si nous voulons établir une classification clinique de ces cas, nous voyons que nous pouvons les ranger sous un certain nombre de chefs :

1° Les chancres redux ou persistants.

2° Les syphilides secondaires persistantes aggravées ou récidivantes.

3° Les accidents de l'ordre des récidives méningo-neuro ou viscéro-récidives.

4° Les séro-réactions irréductibles.

5° Les accidents tertiaires résistants.

6° Les manifestations dites autrefois parasyphilitiques : tabes, paralysie générale, aortite ectasiante.

Il est aisé de présumer que dans chacune de ces classes, artificielles d'ailleurs, la résistance au traitement lorsqu'elle existe réellement, sera d'une intensité plus ou moins grande et ressortira à un mécanisme différent.

En ce qui concerne les chancres redux nous en trouvons un pourcentage relativement important, puisque nous en

rapportons six sur vingt-cinq observations, soit environ le quart.

L'observation VII concerne un chancre qui malgré un traitement correctement conduit, progression rapide des doses, dose maxima et doses totales suffisantes, continue son évolution, nous pouvons donc le considérer comme un cas d'arséno-résistance primitive vraie. Dans la même catégorie certains feraient entrer également l'observation I où après une série arsenicale forte apparaît un chancre redux et, où après une seconde série analogue, apparaissent des syphilides secondaires. En examinant toutefois cette observation dans son élément doses, nous voyons que lors de la première série on a renouvelé trois fois la dose de 0,75; une arséno-résistance secondaire a pu se créer à la faveur de ce procédé. Pour nous, nous réserverons ce cas comme douteux.

Les observations II, III et IV se rapportent pour nous simplement à des traitements insuffisants.

L'observation V également, puisque la séro-réaction se négative lorsque l'on emploie des doses arsenicales suffisantes.

L'observation VI, où une lésion apparaît à proximité du chancre primitif guéri, peut également être rattachée aux précédentes et considérée comme un chancre redux. Là encore il s'agit de doses trop faibles, le malade ayant été principalement traité par le silbersalvarsan qui, en raison de sa toxicité, ne permet l'administration que de quantités trop faibles d'arsenic, la première cure d'arsenic 0,45 et 0,50 de 914 et 0,60 de sulfarsénol insuffisante dans tous ses éléments, a d'ailleurs vraisemblablement permis la

création d'une arséno-résistance secondaire. Le 914 a été ensuite repris à doses trop faibles. Notons ici que l'examen à l'ultra-microscope s'est montré positif à la fin d'une série de salvarsan argentique. Le malade a guéri par le bismuth.

Nous pouvons dégager accessoirement une conclusion de ces observations. C'est le peu d'efficacité que présente le traitement mercuriel intercalé entre les piqûres arsenicales. Dans quatre de ces observations sur sept, le malade a subi un traitement mercuriel qui ne semble pas avoir augmenté de façon sensible l'action des arsenicaux. Disons d'ailleurs tout de suite qu'il en va tout autrement lorsque la cure mercurielle suit le traitement arsenical, celui-ci réalisant alors un véritable mordançage et qu'une série de piqûres d'huile grise argentique constitue une excellente mesure de précaution après les séries arsenicales pour obtenir la stérilisation de la syphilis. La question de la valeur comparée du traitement par séries arsenicales pures et par séries combinées avec des injections mercurielles intercalaires a été étudiée au moyen de la recherche directe du tréponème et de l'inoculation aux animaux par Fischl d'une part, et par Wechselmann et Arnheim d'autre part.

Le premier auteur a étudié trois malades traités, l'un pour des condylomes, les deux autres pour des chancres récents, par un traitement mixte, le traitement arsenical consistant en 4 injections de 914 à des doses variant de 0,60 à 0,90; chaque malade recevant aux moins deux doses de 0,90, mais avec des intervalles irréguliers et espacés. Le traitement mercuriel consiste en injections de

sels solubles et en frictions. Dès que la lésion est cicatrisée il fait une biopsie et examine le matériel par les frottis, les coupes imprégnées à l'argent et l'inoculation au lapin. Sur les trois cas il obtient trois résultats positifs.

Wechselmann et Arnheim d'autre part emploient le traitement arsenical pur par le 606 régulièrement par piqûres hebdomadaires, à doses d'ailleurs trop faibles à notre avis, n'atteignant que 0,30 comme maxima, et néanmoins sur sept malades analogues aux précédents il obtient sept résultats négatifs. Ce mode de traitement est absolument critiquable au point de vue des doses maxima atteintes; il n'a atteint ainsi qu'un blanchissement de ses malades et non une stérilisation. Mais néanmoins la comparaison de ces deux séries d'observations nous démontre le peu de valeur du traitement mercuriel intercalé dans le traitement arsénial et la supériorité relative d'un traitement arsénical (même notoirement insuffisant comme ici)., régulier et à intervalles faibles entre les piqûres sur un traitement fait à des doses qui pourraient être suffisantes, mais qui sont beaucoup trop espacées.

Les chancres redux s'expliquent donc pour nous en dehors des cas d'arséno-résistance vraie par une persistance et une reviviscence in situ des tréponèmes après un traitement insuffisant, et vraisemblablement également à la faveur des conditions anatomiques créés par le chancre lui-même.

Les observations VIII à XXI concernent des syphilis secondaires récidivant ou résistantes. Si nous les détaillons nous voyons que seule l'observation XVII où, malgré un traitement arsenical par le 606 régulier et à doses suf-

fisantes atteignant 0,60, des syphilides papuleuses ne sont pas modifiées sans qu'il y ait notion de traitement antérieur, peut être considéré comme une arséno-résistance primitive vraie.

L'observation X pourra également sembler à quelques-uns comme devant rentrer dans la même catégorie. Une séro-réaction devient en effet positive chez un syphilitique traité dès la période primaire malgré deux séries de 914 où l'on a atteint les doses maxima isolées de 1 gr. 20. Mais si nous étudions de plus près le traitement, nous constatons qu'il n'est pas à l'abri de toute critique. On a laissé en effet entre les deux séries un intervalle trop long, du 17 février au 25 mars, intervalle qui peut parfaitement justifier l'échec du traitement. Le reste de l'observation cadre d'autant mieux avec cette hypothèse que la séro-réaction est devenue négative à la suite de fortes cures arsenicales.

Pour l'observation XI, rapportée par les mêmes auteurs, il est vraisemblable que la longueur de la série faite, 9 gr. 80 en 13 injections, dont 4 de 1 gr. 20, du 27 mars au 17 juin, n'a pas permis une progression suffisamment rapide et que les premières injections ont favorisé la création d'une arséno-résistance secondaire. Les auteurs ne donnent malheureusement pas le détail de la progression.

L'observation XII fournie par MM. Marcel Pinard et Deguingand est particulièrement démonstrative en ce qu'elle nous montre une race de tréponèmes arséno-résistants créés par un premier traitement insuffisant, non influencés par des doses indéfiniment répétées de 0,60 de 914 — tréponèmes dont la présence pouvait être constatée à l'ultra

le lendemain d'une injection de 0,60 de 914 — et qui disparaissent dès le lendemain de l'administration d'une dose de 0,75 de 914, dose que le malade n'avait encore jamais reçue depuis quatre ans. L'influence de la dose maxima atteinte est ici particulièrement typique.

L'observation VIII, rapportée par M. Milian, où une série arsenicale par le 606 atteignant la dose maxima isolée ne fait que retarder de neuf mois l'éclosion d'une roséole, nous démontre l'insuffisance d'une seule série arsenicale sans qu'il y ait à faire intervenir ici la notion d'une arséno-résistance.

L'observation IX concerne un malade qui ayant reçu pendant un an la dose totale de 23 gr. 55 de 914, présente encore des accidents secondaires contagieux qui cèdent à une série de cyanure et à quelques frictions. La critique de cette observation est difficile, car l'auteur ne donne que les doses totales de ses séries, comme si à ses yeux cela seul avait de l'importance, les doses maxima isolées ne comptant pas. Notons cependant l'intervalle trop considérable du 16 mars au 20 avril et l'irrégularité de la seconde série comme ayant pu, en l'absence de la notion de doses qui nous manque, expliquer l'échec du traitement. Mais ici nous manquons d'un élément capital d'appréciation.

Les observations XIII et XIV empruntes à MM. Gougerot et Geray et données comme arséno-résistance vraie primitive n'entraînent pas non plus la conviction. Dans l'observation XIII la dose maxima en une fois n'a pas dépassé 0,75 de 914; elle a été répétée six fois, mais nous trouvons un fait encore plus frappant dans l'observation XII où des tréponèmes résistent indéfiniment à 0,60

de 914 et disparaissent dès que l'on élève légèrement la dose. Rien évidemment ne nous autorise à dire ce qui se serait passé si le traitement avait été autre, mais nous pensons qu'ici, pour parler d'arséno-résistance primitive vraie, il manque l'élément capital des doses maxima isolées suffisantes. Notons également ici l'intervalle de temps prolongé entre les deux séries du 5 mars au 15 avril.

En ce qui concerne l'observation XIV se rapportant à la femme de ce malade, on aurait de multiples raisons de parler d'arséno-résistance secondaire, les faibles doses du premier traitement, 0,15, 0,30, 0,45 de 914. L'emploi ensuite de l'amino-arsénophénol qui administre à dose fixe de 1 cm³ sans progression équivalent à 25 centigr. de novarsénobenzol, semble éminemment favorable à la production d'une arséno-résistance secondaire. La manière analogue de se comporter des tréponèmes s'explique non pas par les caractères de la souche dont ils proviendraient, mais bien par l'analogie des traitements, analogie constituée par leur insuffisance. Dans les deux cas les accidents ont disparu et la séro-réaction s'est négativée par le bismuth.

L'observation XV et l'observation XVI rapportées par le même auteur concernent l'une une ulcération spécifique de la narine, l'autre la récidive de plaques muqueuses et l'apparition d'un chancre redux. Malgré un traitement par l'hectine et le 606. Ici l'arséno-résistance peut sembler douteuse, le traitement par le 606 n'ayant consisté qu'en une seule injection de 0,60; le traitement par l'hectine aurait cependant très bien pu créer une arséno-résistance secondaire. Ce médicament, en effet, d'action stérilisante faible, semble également particulière-

ment propre à créer une arséno-résistance vis à vis des arsenicaux plus actifs que l'on emploie ensuite. Dès 1910, M. Ravaut s'était déjà posé la question, et dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux, signalait huit observations où un traitement antérieur par l'hectine semblait avoir influencé défavorablement un traitement ultérieur par le 606 et provoqué une arséno-résistance secondaire. Il en est d'ailleurs vraisemblablement ainsi pour tous les arsenicaux faiblement parasiticides ou, qui par suite de leur mode d'administration ou de leur toxicité, ne peuvent être administrés qu'à des doses plus faibles que les arsenicaux de choix, le 606 et le 914.

Les observations XVIII, XIX, XX, XXI et XXII, communiquées par M. Marcel Pinard à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie concernant les trois premières des malades traitées avant l'apparition de phénomènes secondaires, les deux suivantes des malades traitées à la période secondaire. Dans l'observation XVIII nous constatons un intervalle trop grand, six mois entre les séries et les doses maxima isolées trop faibles dans la seconde série. Dans l'observation XIX, deux séries trop faibles et un trop grand écart, ce qui fait que le malade ne réagira plus ensuite à des doses qui, sans cela auraient été suffisantes, d'arsenic (7 doses de 606 de 0,60).

Dans l'observation XX, l'écart entre les deux séries est trop grand, la seconde série trop faible. Dans l'observation XXI l'emploi du galyl dans la première série, l'écart trop long entre la première et la seconde. Dans l'observation XXII il existe là encore un intervalle trop long entre la première et la seconde série. Dans l'observation XXIII

nous retrouvons l'emploi d'un arsenical ne permettant pas l'emploi de doses suffisantes correspondant à celles du 606 et du 914, ce qui a entraîné chez le malade qui fait le sujet de l'observation, l'apparition d'une méningo récidive nette. Ici encore guérison par le bismuth, mais rien ne permet de croire ici qu'il y ait eu création d'une arséno-résistance. La continuation du traitement arsenical en changeant de produit, et à doses suffisantes, aurait parfaitement pu amener la rétrocession des symptômes.

Dans l'observation XXIV concernant l'ulcération de la carotide par une gomme phagodénique ayant résisté à tous les traitements, le traitement a été par trop décousu et il a été employé des séries trop faibles. On retrouve ici encore l'emploi du galyl. Il y aurait lieu d'ailleurs dans cette observation de discuter le rôle des infections secondaires qui semble avoir été grand.

L'observation XXV se rapporte encore à un traitement insuffisant, celui-ci ayant consisté en 4 injections de 606 de 0,30 à la moyenne d'un mois d'intervalle, et de 3 injections de 0,40. Ici encore l'insuffisance quantitative du traitement se joint au trop grand espacement des doses.

Les observations que nous rapportons ont trait en grande partie à des syphilides primaires ou secondaires et plus particulièrement à des syphilides cutanées. Il existe une troisième classe d'accidents qui ont pu dans une certaine mesure être considérés comme des manifestations d'arséno-résistance et que nous désirons étudier à ce point de vue maintenant. Ce sont les récidives neuro et méningo-récidives. Une de nos observations, l'observation XXIII s'y rapporte. Il s'agit d'un ordre de faits particulier qui

a entraîné de la part des auteurs des interprétations fort différentes. Ces faits se présentent le plus souvent de la manière suivante : au cours ou à la fin d'un traitement arsenical apparaissent des accidents nerveux d'ordre variable, paralysie d'un nerf crânien facial en particulier, névralgies, méningite, paraplégie, etc. Trois explications en ont été données. Certains de ces accidents (paralysies) ont été considérés comme des accidents de toxicité arsenicale, de polynévrite arsenicale. Disons tout de suite que cette explication ne saurait être valable pour la méningite par exemple, et qu'en outre la caractéristique des polynéorites arsenicales est précisément d'apparaître après des traitements prolongés à fortes doses, ce qui est généralement le contraire dans le cas qui nous occupe. D'autres auteurs les ont considérés comme des manifestations d'inefficacité du traitement contre une syphilis qui continue d'évoluer comme une arséno-résistance en un mot, et c'est de ce point de vue que la question nous intéresse.

D'autres auteurs enfin considèrent ces manifestations comme comparables au phénomène d'Herxheimer; ils sont sous la dépendance d'une véritable réactivation de la maladie sous l'influence de doses encore insuffisantes du médicament, et la meilleure preuve que l'on puisse donner qu'il ne s'agit pas d'arséno-résistance, c'est que l'intensification de la cure amène la rétrocession des symptômes. Loin de cesser le traitement il faut au contraire le poursuivre. C'est une manifestation de sensibilité au traitement et non de résistance. Nous rapportons comme exemple de ces cas une observation de M. Marcel Pinard

prise parmi quatre autres communiquées à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie le 10 juillet 1919.

Un homme de 35 ans entre pour des syphilides tertiaires des fesses étiquetées furoncles le 2 novembre. On lui fait trois injections de novarsénobenzol, 0,30, 0,45, 0,60. La séro-réaction est négative. Le traitement se trouve interrompu; on continue le traitement local : les lésions ulcéreuses guérissent. Le 6 décembre apparaissent de l'arythmie, de la diminution de l'acuité visuelle, de la faiblesse des jambes, de la difficulté de la marche entraînant l'impossibilité de se lever. Diminution de la force et de la sensibilité aux membres supérieurs. Il y a du dérobement des jambes. Pas de signe d'Argyll Robertson, de la paresse du réflexe lumineux avec inégalité papillaire et mydriase droite. Les réflexes rotuliens et achilléens sont complètement abolis. La ponction donne comme résultats : albumine 0,80, 4 à 5 lympocytes par champ; la réaction de Bordet-Wassermann n'est pas pratiquée sur le liquide céphalo-rachidien.

On reprend le traitement arsnical par le 914 et on fait 0,10, 0,15, 0,20, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90, 1,05, 1,05 1,20, 1,20.

Il se produit une amélioration rapide.

Trois semaines après on refait 0,60, 0,75, 0,90, 1,05, 1,20 de 914.

Le malade guérit complètement, ne gardant comme séquelle qu'une abolition des réflexes achilléens et rotuliens.

D'autres observations ont été publiées par M. Petges, interprétées différemment il est vrai.

Les conclusions que nous tirons de ces faits ne sont pas exclusivement applicables aux neuro-récidives, mais le sont également aux autres ordres de récidives, viscéro ou ostéo-récidives.

On a signalé également comme manifestation d'arséno-résistance les faits décrits sous le nom de séro-réactions irréductibles. En réalité la majeure partie de ces cas sont des cas insuffisamment traités, alors qu'ils demandaient de l'être avec énergie et persévérance. Des faits de ce genre se retrouvent au cours du tabes et de la paralysie générale, affections dans lesquelles nous trouvons un type réel de résistance au traitement, résistance n'ayant rien d'absolu d'ailleurs. Ici il ne s'agit pas d'une arséno-résistance vraie, c'est-à-dire résultant d'une immunité d'une accoutumance du tréponème vis à vis de la médication. L'explication ancienne de l'inefficacité du traitement par l'origine syphilitique et la nature non syphilitique de la maladie ne saurait plus être admise depuis que l'on a retrouvé le tréponème dans les centres nerveux. Cette inefficacité s'explique d'ailleurs par la forme de traitement même alors employée. Ces affections nécessitent en effet pour être enrayées, ou améliorées, l'emploi des agents les plus efficaces : le 914, le 606, à doses suffisantes, et avec persévérance. La résistance au traitement s'explique ici par le siège du tréponème dans l'intimité du tissu nerveux, où il est plus difficilement vulnérable; par l'ancienneté de l'affection et la fréquence de lésions dégénératives, par la formation d'une barrière méningée formant obstacle à la pénétration du médicament; obstacle ayant donné l'idée d'une thérapeutique intra-rachidienne qui

semble peu riche d'espoirs, étant donné les faibles doses qu'elle permet d'introduire. C'est cet obstacle qui explique également la persistance réelle des réactions de Bordet-Wassermann dans le liquide céphalo-rachidien de ces malades. En ce qui concerne la séro-réaction pratiquée sur le sang du malade, si les négativations sont exceptionnelles, les améliorations sont elles loin d'être l'exception. Il en va de même pour les symptômes cliniques, et tous les auteurs qui manient les arsenicaux aux doses vraiment thérapeutiques obtiennent des améliorations remarquables dans ces affections. En dehors de ces cas particuliers une réaction de Bordet-Wassermann constamment positive doit être considérée comme un foyer de syphilis en activité réelle quoique apparemment latent, être traité par des doses élevées et jusqu'après sa négativation.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M. Orphanides. — Sur un cas de syphilis traitée très énergiquement dès le premier jour de l'apparition du chancre. — Reviviscence du chancre in situ. — Sa signification. — *Paris Médical,* 14 janvier 1922.

Jeune homme (63 kil.) traité pour urétrite gonococcique.

Au 9e jour du traitement, chancre naissant. Ultra +.

Tous les 7 jours, 914 : 30, 45, 60, 75, 75, 75, 90, 90.

Avec injections intercalaires de Hg Cy^2 : 0,02.

Au bout de 2 semaines, chancre guéri.

A la fin de la première cure, lors d'une abstinence complète, chancre redux.

Séro-réaction — ; ultra +.

On continue le néo (sans indication) ; le chancre disparaît.

W. 3 semaines après, négatif.

Un mois après, syphilides secondaires palmaires et W. fortement +.

Changement de traitement : la séro-réaction devient —.

OBSERVATION II

M. Clément Simon. — Deux récidives de chancres syphi-

litiques dans l'espace de six mois. — *Soc. Dermat. et Syphil.*, 18 déc. 1919.

X... Premier chancre le 24 juin 1919.

Examiné le 9 juillet 1919. Hecht négatif; pas de syphilides secondaires.

Traitement institué aussitôt : 4 gr. de 914.

Cicatrisation normale.

Trois semaines après la dernière injection, chancre redux. Hecht négatif.

On fait 5 gr. de 914 avec dose maxima de 0,75.

Trois semaines après la dernière injection, chancre redux.

OBSERVATION III

M. Blum. — Chancre redux après 8 injections de 102. *Annales des Maladies vénériennes*, février 1918.

X..., 30 ans. Vu le 20 décembre 1917.

A présenté 7 mois auparavant 4 chancres indurés du sillon balano-préput. traités par 8 intraveineuses de 102 : 10, 15 et 0,20 × 6.

Guérison du chancre. Traitement terminé fin mars.

Remarque à chaque coït une irritation locale au niveau de la lésion ancienne mal cicatrisée.

Actuellement chancre redux. Ultra — à cause du traitement local.

OBSERVATION IV

M. Ravaut. — Récidive in situ d'un chancre syphilitique sous forme de syphilide chancriforme 20 jours après la fin d'un traitement par le salvarsan et le mercure. — *Annales de Dermat. et de Syphil.*, 1913, p. 176.

P. G., 22 ans. Consulte le 2 mars 1912 pour chancre préputial.

Ultra +, W. +. Aussitôt 0 gr. 10 de 606; roséole discrète.

11, 13, 15, 18, 20 mars : 0,02 Hg Cy^2.

23 mars : 0,20 de 606.

12, 14, 16, 22 avril : Hg Cy^2.

24 avril : 0,30 de 606.

26, 29 avril, 1er, 4 mai : Hg Cy^2.

Cicatrisation. Le 24 mai, chancre redux. Ultra +.

Deux injections d'huile grise.

8 juin, 606 : 0,60.

19 juin, 606 : 0,90.

5 piqûres d'huile grise. Chancre et ganglions rétrocèdent rapidement.

OBSERVATION V

M. Bory. — Syphilis retardée. — 3 chancres syphilitiques. en 3 ans. — *Soc. Médic. des Hôpitaux,* 15 nov. 1918.

L... A... consulte le 19 novembre 1917.

Chancre en février 1914 traité par 4 injections de 606 (pas de doses).

Un mois après, 10 piqûres de Hg.

A partir d'août 1914, pilules de protoiodure : 10 j. par mois.

Mai 1916 : plaque muqueuse sur le gland disparue spontanément ?

Février 1917 : chancre redux.

On fait alors 6 injections arsenicales tous les 4 jours (pas de doses).

Un mois de repos, puis : 10 Hg Cy^2.

Deux mois de repos, puis : 5 Hg Cy^2.

Nouveau chancre redux. Roséole. Fontana + ; W. = 0, 0, 0.

19 nov. 1917 au 15 déc. 1917 : 18 piqûres benzoate de Hg.

18 déc. 1917 au 11 janv. 1918 : 5 piqûres de 914 : 30, 45, 60, 75, 90.

19 mars 1918 : W. = 0, 1, 2.

19 mars 1918 au 20 avril 1918 : 8 piqûres de benzoate de 0,05 à 0,08 + 3 de 914 : 30, 45, 60. W. = 1, 1, 1.

26 mai 1918 au 18 juin 1918 : 9 piqûres benzoate + 3 914 : 30, 60, 90.

17 août : W. = 5, 7, 7.

17 août 1918 au 28 sept. 1918 : 5 piqûres calomel : 0,05 à 0,08.

23 oct. 1918 : W. = 8, 8, 8.

OBSERVATION VI

M. Nyssens de Laroque. — Contribution à l'étude de quelques cas d'arséno-résistance. — *Bruxelles Médical*, 15 août 1922.

E... A... Entre le 27 décembre 1921 avec la femme qui l'a contaminé, celle-ci en pleine éruption secondaire.

Chancre du sillon balano-préputial à gauche. Ultra +.

29 déc. 1921 : 45 de 914.

3 janvier 1922 : 50 de 914.

8 janvier 1922 : 60 de sulfarsénol.

Chancre disparu huit jours après la première injection.

Ensuite tous les 5 jours : 0 gr. 25 de silbersalvarsan.

A la fin de la quatrième semaine, alors que le malade avait déjà reçu une injection de silbersalvarsan, nouvelle lésion à droite.

On continue le silbersalvarsan : la lésion progresse.

Quantité de silbersalvarsan. Le 1er avril 1922 : 2 gr. 25; le même jour, ultra +.

On reprend le néo à raison de 1 gr. 20 en 5 jours.

18 avril 1922 : la lésion évolue toujours; mauvais état général.

A partir de ce jour le malade est mis au bismuth. Le 10 mai la lésion se cicatrise. Le 20 le W. se négative.

Chez la partenaire les accidents ont disparu dès la seconde piqûre de néo (0,50). La disparition s'est maintenue.

OBSERVATION VII

M. Guibert. — Sur un cas d'hydrargyro et d'arsénorésistance cédant au traitement par le bismuth. — *Ann. de Dermatol. et de Syphiligr.*, mars 1922.

M... P... consulte le 9 novembre 1921 pour chancre du fourreau remontant à 8 jours. Fontana +. Traitement immédiat.

Injections intra-musculaires d'huile au calomel et novarsénobenzol. Début à 0 gr. 15, augmentation de 15 ctg tous les 7 jours jusqu'à 0,90, en tout 6 gr. 25.

Pendant toute la durée du traitement aggravation progressive de la lésion qui arrive aux dimensions d'une pièce de 5 francs. Bords déchiquetés, irréguliers, taillés à pic. Suintement séro-purulent dû aux infections surajoutées. Traitement local sans effet. On fait du tartrobismuthate externe et interne à la sixième injection ; affaissement et régularisation. A la huitième on arrête, la cicatrisation étant presque complète.

OBSERVATION VIII

M. Milian. — Roséole retardée 9 mois après un traitement par 4 injections de 606 pratiquées au moment du chancre. — *Soc. de Dermatol. et de Syphil.*, 6 juin 1912.

Chancre préputial le 20 août 1911. Tréponèmes +.

Traitement le 1er sept. 1911 : 0,30 de 606 intra-veineux.
8 sept. 1911 : 0, 40 de 606 intra-veineux.
Le 27 sept. 1911 : 0,50 de 606 intra-veineux.
Le 6 oct. 1911 : 0,60 de 606 intra-veineux.
W. + le 8 sept. 1911.
W. — le 6 oct. 1911 et le 7 février 1912.
Le 6 juin 1912, pour la première fois, manifestations cutanées consistant en roséole abondante avec éléments papuleux.

OBSERVATION IX

M. Fernet. — Persistance d'accidents secondaires contagieux chez un syphilitique longuement traité par les injections de novarsénobenzol. — *Soc. de Dermatol. et de Syphiligr.*, 13 mars 1919.

B..., 35 ans. Consulte le 14 janvier 1918 pour chancre de la lèvre inférieure.
Roséole discrète sur le devant de la poitrine. Début du chancre le 15 déc. 1917.
W. totalement positif. Traitement immédiat.
14 au 18 janv. 1918 : chaque jour Hg Cy 2 intra-veineux.
19 janv. au 16 mars : 9 piqûres de 914 à doses progressives jusqu'au total de 5 gr. 15.
Le 18 avril : W. faiblement positif.
20 avril au 11 juin : 4 gr. 95 par piqûres irrégulières.
18 juillet : W. négatif.
3 août au 6 sept. : 6 injections hebdomadaires; total, 3 gr. 60 de 914.
Le 2 oct. : plaques muqueuses et ulcéro-croûteuses.
Du 2 oct. au 30 nov. : en 9 piqûres : 5,15 de 914.
A la fin de cette série les lésions ne sont pas guéries.
7 déc. 1918 au 8 janv. 1919 : 8 piqûres, soit 4,70 de 914.
Le 25 janv. 1919 : plaques muqueuses linguales et syphilides ulcéro-croûteuses en évolution.

25 janv. au 2 févr. 1919 : 15 intraveineuses de Hg Cy^2 + frictions mercurielles et KI.

Les lésions guérissent.

OBSERVATION X

MM. Decrop et Salle. — Deux cas de généralisation syphilitique malgré un traitement énergique par le novarsénobenzol poursuivi dès la période primaire, la séro-réaction encore négative. — *Soc. de Dermat. et Syphiligr.*, 9 nov. 1922.

C... L... Le 2 janvier chancre sillon balano-préputial depuis deux jours. Fontana +, W. et Hecht —. Traitement le jour même.

2 janv. au 17 fév. : 8 injections de novar de 0,15 à 1,20, soit 5,40.

28 fév. : séro-réaction négative.

25 mars au 5 mai : série identique.

4 sept. : séro-réaction négative.

4 sept. au 17 oct. : 8 injections novar de 0,30 à 0,90.

Le 4 janv. : W. +, Hecht H0.

Nouvelle réaction de contrôle 15 jours après deux injections intraveineuses de sulfarsénol de 0,18 et 0,24. Négative.

Le 4 avril : W +, Hecht 4.

Du 4 avril au 15 mai : 8 injections de Nas de 0,15 à 0,90; total, 4,05.

16 nov. : W. hyperpositif.

12 injections journalières de Hg Cy^2. Début de stomatite.

On reprend Nas. : 4 gr. 20 en 8 injections.

4 fév. : W. négatif, Hecht H0.

4 fév. au 4 mars : 3 intraveineuses de 606 : 0,10 à 0,50.

On arrête pour indurations veineuses.

On termine par 8 injections sous-cutanées hebdomadaires de sulfarsénol de 0,12 à 0,36.

11 mai : W. H8, Hecht H0.

Ponction lombaire. Lymphocytose : 1,85 ; quelques grands mono et mastzellen. Albumine : 0,40. W. négatif, Hecht H8.

On reprend le traitement par Nas. du 14 mai au 176 : 9 piqûres représentant 6 grammes. Le 20 août : séro-réaction négative.

20 août au 10 oct. : 6 gr. 45 de Nas.

Depuis séro-réaction constamment négative.

OBSERVATION XI

P... 21 mars 1919 : chancre du sillon balano-préputial datant de 3 jours. Ultra +. Traitement immédiat.

27 mars au 17 juin : 9 gr. 80 de Nas. en 13 injections, dont 4 de 1 gr. 20.

Thérapeutique indiquée en raison d'un mariage imminent.

Fin juin : ponction lombaire négative.

Oct. 1919 : 1 gr. de Nas.

Février 1920 : séro-réaction +, 3,70 de Nas.

Mai 1920 : 10 injections intra-musculaires de biodure.

Sept. 1920 : séro-réaction positive, 3,70 de Nas.

Février 1921 : séro-réaction positive, 3,80 de Nas.

Déc. 1921 : 3 gr. de Nas.

Soit en tout 25 gr. de Nas., avec dans l'intervalle, de nombreuses cures de pilules de protoiodure.

En septembre 1920 : enfant à terme bien portant, sans stigmates.

Février 1922 : état général médiocre. Plaques muqueuses de la lèvre inférieure. Disparition par Nas.

OBSERVATION XII

MM. Marcel Pinard et Deguigand. — Syphilis expérimentale chez l'homme. — Arséno-résistance. — *Soc. Médic. des Hôpitaux*, 4 nov. 1921.

J... A..., 27 ans. Le 24 novembre 1917 s'inocule en se piquant le gland avec une plume chargée de tréponèmes.

Pas de chancre. Réinoculation le 29 décembre 1917 à l'avant-bras droit avec le produit de plaques muqueuses d'un malade à W. +.

Le 15 janvier 1918, c'est-à-dire 17 jours après la seconde inoculation, induration, puis ulcération le 19. Ultra +.

Traitement par un ami non médecin.

Tous les 3 jours d'abord, tous les 5 jours ensuite, novar aux doses suivantes : 0,30, 0,45, puis 0,60 × 13, soit en tout 8 gr. 50.

A ce moment le W. serait —.

Le malade se refait une troisième inoculation avec du suc de chancre syphilitique; le W. serait encore —.

Le 21 août 1919 : quatrième inoculation à la verge et à l'avant-bras sur un chancre de la verge.

15 jours après : chancre nain de la verge. Ultra +, mais rien au bras.

W. partiellement + le 10 sept. 1919 et les jours suivants.

Eruption papuleuse et angine.

17 sept. 1919 : W. —. 27 sept. 1919 : Hecht +.

Traitement : 0,60 de novar tous les 7 jours pendant 6 mois sans arrêt, soit en tout 16 grammes. Ictère; suspension du traitement pendant 2 mois. Ensuite nouvelle série de 5 grammes sans dépasser 0,60.

20 nov. 1919 : séro-réac. —.

Trois autres inoculations tentées, la huitième à l'avant-

bras droit. 30 jours après, le 3 juillet : chancre induré. Ultra +.

Le 20 juillet 1920 : W. partiellement +.

Série de novar, 30, 45, puis 60, une par semaine.

Malgré ce traitement, accidents secondaires papuleux sur le gland. Tréponèmes +. On constate par deux fois des tréponèmes au lendemain de la huitième injection de 0,60. Pendant ce traitement inefficace W. le 16 août partiellement +. Vernes le 6 sept. négatif. Le 13 sept. 1919 Hecht partiellement +.

La première dose de 0,75 que le malade n'avait pas encore reçue amène alors la disparition des tréponèmes.

OBSERVATION XIII

MM. Gougerot et Geray. — Syphilis arséno-résistante guérie par le bismuth. — Virus spécialisé. — *Paris Médical*, 3 mars 1923.

Homme 38 ans se présente le 20 décembre 1921 atteint de chancre du sillon balano-préputial. Ultra +, W. —.

Traitement aussitôt par le 914.

Du 20 déc. 1921 au 5 mars 1922 : 15, 30, 45, 60, 75, 75, 75, 75, 75, 75; total 6 gr.

Dès la troisième piqûre l'accident primitif est à peu près disparu et guérit bientôt.

15 avril 1922 au 1er juillet 1922 : série analogue 6 gr. Le malade paraît guéri.

Le 5 juillet le malade présente des syphilides palmo-plantaires qui auraient débuté avant la fin même du second traitement.

Le 12 juillet : W. 40.

Les accidents disparaissent et le W. se négative par le traitement bismuthique.

OBSERVATION XIV

La femme qui avait eu un seul rapport avec le malade depuis le début de l'accident est mise au traitement prophylactique du 22 décembre 1921 au 8 janvier 1922. 30 et 45 de novar. Intolérance; subictère; on arrête.

Le 12 fév. 1922: chancre induré de la fourchette. W. —.

16 fév. 1922 au 5 avril 1922 : 12 piqûres de 1 cm³ d'Eparséno à raison de 2 par semaine qui guérissent le chancre.

8 mai 1922 au 25 juin 1922 : seconde cure de 12 injections.

Le 20 juin 1922, entre la 11e et la 12e piqûre : syphilides populo-squameuses et plaques muqueuses. W. = 40.

Les accidents disparaissent et le W. se négative par le bismuth.

OBSERVATION XV

M. Marcoglou. — Deux cas de syphilis récidivante après traitement par l'hectine et le 606 (arséno-résistance).— *Soc. Dermatol. et Syphil.*, 6 juin 1911.

T... B..., 42 ans. Syhpilis en août 1910. Trois chancres indurés rainure préputiale. Roséole et plaques amygdaliennes. Dès la roséole traitement : 50 injections de benzoate de 0,02 + deux séries d'huile grise 0,08. En même temps que le traitement mercuriel deux boîtes d'hectine A.

Le 15 janvier, après un repos de 20 jours : plaques sur les amygdales et la muqueuse de la narine droite.

On reprend le mercure : 10 piqûres de 0,03 + 5 d'huile grise.

Les plaques n'ayant pas cédé au bout de 1 mois ½, le 3 mars : 0,60 de 606. Les plaques amygdaliennes dispa-

raissent. L'ulcération de la narine augmente. Le 15 mars augmente toujours. Du 15 au 27 mars : 0,05 de bi-iodure × 3. Ensuite amélioration, puis guérison.

OBSERVATION XVI

A... S..., 23 ans. Chancre le 3 octobre 1910. Ultra +.

Traitement : 30 injections de benzoate de 0,02.

Puis 20 injections d'hectine A. Le chancre se cicatrise.

Le 28 novembre le traitement est suspendu.

13 janvier : plaques amygdaliennes : 25 injections de Hg + 12 d'hectine.

Le 2 mars : 0,60 de 606.

Les plaques disparaissent; à la place du chancre, rougeur et tuméfaction.

20 mars : induration plus marquée; sous la croûte, ulcération.

3 avril : 12 injections de bi-iodure de 0,05.

8 avril : nouvelles plaques amygdaliennes : 10 injections de Hg; les accidents disparaissent.

OBSERVATION XVII

M. Giroux et Mlle Patte. — Syphilides papuleuses non modifiées par le 606. — *Annales des Maladies vénériennes*, janvier 1914.

X..., 27 ans. Vient consulter le 12 août 1913. Souffre depuis mai de maux de tête à paroxysme nocturne, 15 jours après angine. Pas de notion d'accidents vulvaires.

Le 10 juin apparition de syphilides papuleuses généralisées.

Injections quotidiennes de benzoate, 2 ctgr. pro die.

Suit régulièrement le traitement jusqu'au 26 août; les lésions sont à ce moment améliorées.

Le 10 septembre on commence une série de 606.

Cinq intraveineuses hebdomadaires : 45, 45, 60, 60, 60.

Après chaque injection céphalée; les lésions ne sont pas modifiées.

Le 19 octobre, 3 jours après la dernière injection de 606, on constate la présence de lésions papuleuses ayant conservé l'aspect qu'elles présentaient après le premier traitement.

Le 14 novembre : nouvelle série de 17 piqûres mercurielles. Amélioration très marquée.

M. Marcel Pinard. — Les causes d'échec dans la stérilisation de la syphilis. — *Soc. de Dermatol. et de Syphil.*, 18 mai 1921.

Chancres syphilitiques. Ultra +, Hecht négatif.

Deux malades ont reçu 8 piqûres de 606 : 10, 20, 30, 50, 60, 60, 60, 60, en tout 3 gr. 50. Aucun signe de syphilis. Hecht toujours négatifs. Ponctions lombaires normales.

Huit malades reçoivent seulement 6 injections : 10, 20, 30, 60, 60, 60, 60, en tout 2 gr. 30, et n'ont rien présenté.

Un malade n'ayant reçu qu'une série analogue a vu son W. redevenir +.

OBSERVATION XVIII

Un autre malade inoculé le 27 novembre 1918. Accident primaire le 27 décembre 1918. Ultra positif le 29. Reçoit du 3 au 31 janvier 1919 : 10, 20, 30, 50, 60, 60

de 606. Six mois sans traitement, puis 30, 45, 60, 60, 60 de 914, et à la suite 6 séries de cyanure.

W. + le 17 avril 1920 et néorite optique de l'œil gauche.

OBSERVATION XIX

Autre malade traité avant l'apparition de ε 2.

Malade porteur d'un accident primitif du gland en septembre 1917.

Traité immédiatement par 4 piqûres de 914 : 20, 40, 60, 75.

En même temps pilules. Six semaines après : 4 injections de 914.

En août 1919 : accidents secondaires de la verge et du fourreau.

W. et Hecht positifs. Malgré un traitement arsenical intensif : 8 gr. de 606, dont 7 doses de 60, le Hecht est resté négatif un an, mais redevient positif après réactivation et le liquide coule en jet.

OBSERVATION XX

Autre malade traité avant l'apparition de 2.

Chancre du fourreau et du scrotum le 23 juin 1918.

Du 5 juillet 1918 au 2 août 1918 : 10, 20, 30, 50, 60, 60 de 606, soit 2 gr. 30.

La deuxième série n'est faite que le 28 février 1919 et le malade ne reçoit que cinq injections : 20, 30, 40, 50, 60, soit 2 gr.

Malgré les traitements ultérieurs, W. ++ le 13 décembre 1919 et Hecht ++.

OBSERVATION XXI

Syphilis traitées à la période secondaire.

Chancre génital en mai 1918.

28 sept. 1918 au 17 janvier 1919 : 16 intraveineuses de Galyl.

Mars 1919 : 4 piqûres de Hg Cy^2.

26 mars 1919 au 12 juillet 1919 : 25 injections de 606 à doses atteignant 60.

Malgré ce traitement intensif, le W. redevient complètement positif en septembre 1919.

OBSERVATION XXII

Accident primitif le 27 juillet 1919.

En septembre 4 piqûres de benzoate de Hg., puis quelques pilules.

En novembre et décembre 1919 : 10, 20, 30, 40, 50, 60, 60 de 606, soit 2 gr. 70, la dernière piqûre faite le 2 janvier 1920.

Dans les derniers jours de février 1920, le malade commence une 2e série, mais abandonne le 606 pour le 914.

En février et mars 1920 : 15, 30, 45, 60, 75, 75, 90 de 914, soit 3 gr. 50.

Le 10 mai 1920 : W. et Hecht négatifs.

Du 14 mai 1920 au 25 juin 1920 : 20, 30, 45, 60, 75, 90, soit 496 gr. 10 de 914.

Malgré un traitement continué par l'huile grise argentique, Hecht et W. deviennent positifs en avril 1921.

OBSERVATION XXIII

MM. Clément Simon et Bralez. — Méningite aiguë survenue un mois après la fin d'une série de 132. — *Soc. de Dermatol. et de Syphil.*, 14 déc. 1922.

X... Février, chancre du méat typique avec adénopathie.

Traitement par l'éparséno. 20 injections à raison de 3 par semaine; se termine le 20 avril bien supporté.

W. et Hecht négatifs à la fin de la série.

Santé satisfaisante jusqu'au 10 mai. A ce moment, céphalée, vertiges, nausées.

Vu en consultation le 20 mai : céphalée intense, vomissements, agitation, délire, raideur de la nuque Kernig.

Réflexes rotuliens et achilléens exagérés.

Pas de troubles pupillaires. Temp. : 38°,5.

Ponction lombaire : liquide clair, hypertension nette. W. +++; cellules 200, dont 2/3 de lymphocytes. Benjoin colloïdal +.

Traitement : 3 injections par semaine d'hydroxyde de bismuth de 0 gr. 20, 2 frictions mercurielles par semaine, KI pendant les deux jours restant. Agitation, délire, fièvre dans la journée suivant la ponction lombaire; le lendemain atténuation des symptômes. Cessation de la céphalée et des vomissements après la première injection de bismuth.

Le malade se lève huit jours après. On continue pendant un mois. Part guéri.

OBSERVATION XXIV

M. Laurent. — Ulcération de la carotide par une gomme phagédénique ayant résisté à tous les traitements. — *Soc. Dermat. et Syphil.*, 20 avril 1914.

X..., 33 ans. Vient consulter le 2 février 1913. Présente les traces d'un chancre du sillon interfessier à peu près cicatrisé. Roséole maculeuse. Plaques vulvaires et buccales. Quelques papules cuivrées.

Trois injections de néo à 8 jours d'intervalle : 0,45, 0,60, 0,75. Lors de la dernière injection, le 23 février, toutes les lésions sont cicatrisées.

15 avril 1913 : on commence une série d'huile grise.

En mai : stomatite; on suspend le traitement; plaques muqueuses nombreuses et ulcéreuses sur l'amygdale droite.

Deux nouvelles injections de néo : 0,60 et 0,90.

La stomatite guérie. Une dizaine de frictions mercurielles.

Le 15 juin : toujours plaques muqueuses non disparues sur l'amygdale droite; lésion creusée ulcéreuse à fond bourbillonnant. Immédiatement 4 prises de 6 gr. de KI et 12 Hg I^2 de 0,02 pro die.

1er juillet : albumine, stomatite; le phagedenisme continue. Trismus. Soins locaux.

Le 15 juillet : Galyl : 0,45. L'ulcération progresse. 6, puis 8 gr. de KI pro die.

Le 16 août : hémorragie buccale foudroyante. Mort.

OBSERVATION XXV

MM. Hudelo et Jollivet. — Syphilis acquise récidivante malgré des cures répétées de 606 chez un malade présentant des stigmates de syphilis héréditaire. — *Soc. Dermatol. et Syphil.*, 1911.

Yvonne D..., 26 ans. Entre le 23 novembre 1911 pour syphilides papulo-hypertrophiques de la lèvre inférieure.

A été vue la première fois le 19 octobre 1910. Depuis 1 mois ½ présentait un œdème de la grande lèvre droite avec des érosions de la face interne des deux grandes lèvres. Pas de syphilides cutanées. W. +.

Stigmates dentaires de héréditaire.

Traitement : benzoate de Hg 0,01, puis 0,015 et 0,02, 15 injections consécutives.

Décembre 1910 : infection mal déterminée à type cherthien hémoculture —.

Janvier 1911 : douleurs au niveau des membres inférieurs qui cèdent à 15 injections de benzoate.

10 mars : périostite du maxillaire inférieur. Céphalée, embarras de la parole. W. +.

13 mars : 0,30 de 606 intraveineux. 16 mars : amélioration.

18 : céphalée disparue. Le 23 : périostite disparue.

24 mai : 0,30 de 606 intraveineux. W. +.

13 avril : 0,30 de 606. Le 27 : la périostite réapparaît.

Le 28 avril, le 11 mai, le 17 mai : 0,40 de 606 intraveineux.

20 mai : la périostite disparaît.

Le 23 novembre : syphilide papulo-hypertrophique de la lèvre inférieure traitée par le benzoate. Le 30 novembre : W. +.

CONCLUSIONS

De cette brève étude nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

1° Que les cas signalés par les auteurs peuvent se répartir en trois groupes :

a) Les traitements simplement insuffisants.

b) Les arséno-résistances secondaires à un traitement antérieur insuffisant ayant permis une accoutumance progressive du tréponème aux arsenicaux. Dans cette catégorie l'arséno-résistance est le plus souvent relative. En élevant la dose du produit arsenical la résistance cesse. Cette arséno-résistance est démontrée par la clinique et par l'expérimentation.

c) Les arséno-résistances vraies primitives apparaissant par un phénomène de mutation brusque pour une raison inconnue et peut-être à la faveur d'un terrain spécial.

2° Que la majorité des cas doit rentrer dans les deux premiers groupes, les cas du troisième groupe étant de beaucoup les plus rares, puisque sur 25 observations nous n'en trouvons que 2 de probants.

3° Que dans ce dernier cas l'arséno-résistance est absolue, seules des doses dangereuses pour l'organisme seraient actives sur le tréponème.

4° Qu'une syphilis ne peut être rangée dans les syphilis arséno-résistante vraies primitives qu'autant que l'on a appliqué un traitement réalisant le maximum d'activité thérapeutique, et cela en se conformant aux lois suivantes (M. Marcel Pinard).

a) Loi de progression des doses.

b) Loi des grosses doses qui seules arrivent à détruire le tréponème. Soit 1 ctgr. par kilogramme de poids corporel pour le 606 et 1 ctgr. ½ pour le 914.

c) Loi des courtes périodes de repos. Ne pas mettre un intervalle de plus de trois semaines entre les séries.

5° Que lorsque ces conditions sont réalisées, si l'administration des arsenicaux se montre inefficace, mais seulement après plusieurs séries, il n'y a pas d'intérêt à en prolonger l'emploi, et qu'il y a indication formelle à changer de médicament. Le bismuth en particulier nous offrant alors un médicament d'un secours thérapeutique très appréciable.

6° Que dans le traitement de la syphilis il y a lieu d'avoir recours d'emblée aux arsenicaux les plus puissants, à savoir le 606 et le 914, et à éviter les produits à action tréponémicide faible ou ceux qui par suite de leur mode d'administration ou de leur toxicité élevée (composés argentiques) ne permettent l'administration que de

doses insuffisantes et risquent de créer une arséno-résistance secondaire.

7° Que lorque le traitement a été correct, régulier, progressif, intensif, le nombre des séries suffisant, on a exceptionnellement des arséno-résistances chez des malades pris au début, tandis qu'elles seront beaucoup plus fréquentes chez les malades ayant commencé le traitement tardivement, d'où la nécessité reconnue par tous d'insister sur les diagnostics précoces et les traitements immédiats.

Vu Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
JEANSELME.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

Vu :
Le Doyen,
ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

BLUM. — Chancre redux après 8 injections de 102. *Annales des Maladies vénériennes*, février 1918.

BORY. — Syphilis retardées. 3 chancres syphilitiques en 3 ans. *Société Médicale des Hôpitaux*, 15 nov. 1918.

CLÉMENT SIMON. — Deux récidives de chancres syphilitiques dans l'espace de six mois. *Société de Dermat. et Syphil.*, 18 décembre 1919.

CLÉMENT SIMON et BRALEZ. — Méningite aiguë survenue un mois après la fin d'une série de 132. *Société de Dermatologie et Syphiligrap.*, 14 décembre 1922.

DANYSZ. — Les arsénobenzènes dans l'organisme. *Annales de l'Institut Pasteur*, mars et octobre 1917.

DE GRAVE. — Les syphilis arséno-résistantes. *Société belge de Dermatologie et de Syphil.*, 11 déc. 1921.

— Syphilis arséno et mercuro-résistantes guéries par le bismuth. *Société belge de Dermat. et de Syphiligr.*, 9 avril 1922.

DECROP et SALLE. — Deux cas de généralisation syphilitique malgré un traitement énergique par le novarsénobenzol poursuivi dès la période primaire, la séroréaction encore négative. *Société de Dermatol. et de Syph,ligr.*, 9 nov. 1922.

EHRLICH. — *La chimiothérapie. XVIIe Congrès international de Médecine de Londres*, 1913.

EHRLICH et HATA. — *Chimiothérapie des spirilloses*, 1911.

FERNET. — Persistance d'accidents secondaires contagieux chez un syphilitique longuement traité par les injections de novarsénobenzol. *Société de Dermatol. et de Syphiligr.*, 13 mars 1919.

FISCHL. — Uber die Wiederstands fähigkeit lokaler spirochäten herde gegenüber kombinierter Luesbehandlung. *Wiener klinische Wochenschrift*, 11 sept. 1913.

GAUCHER et GOUGENHEIM. — L'arsenic organique dans le traitement de la syphilis crée-t-il une accoutumance ? *Société Médicale des Hôpitaux*, page 174, 1910.

GAUCHER et LÉVY FRANKEL. — Récidives de la syphilis après le traitement par le 606. *Annales des Maladies vénériennes*, janvier 1913.

GIROUX et Mlle PATTE. — Syphilides papuleuses non modifiées par le 606. *Annales des Maladies vénériennes, janvier* 1914.

GONDER. — Können spironemen arsenfest werden ? *Centralblatt für Bakteriologie*, 1911.

GOUGEROT et GERAY. — Syphilis arséno-résistante guérie par le bismuth. Virus spécialisé. *Paris Médical*, 3 mars 1923.

GUIBERT. — Sur un cas d'hydrargyro et d'arséno-résistance cédant au traitement par le bismuth. *Annales de Dermatol. et de Syphil.*, mars 1922.

HUDELO et JOLLIVET. — Syphilis acquise récidivante malgré des cures répétées de 606 chez un malade présentant des stigmates de syphilis héréditaire. *Société de Dermatol. et de Syphil.*, 1911.

LACAPÈRE. — Quelques échecs des arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis. *Société de Dermatol. et de Syphil.*, 6 juillet 1922.

LAURENT. — Ulcérations de la carotide par une gomme phagédénique ayant résisté à tous les traitements. *Soc. de Dermatol. et de Syphil.*, 20 avril 1914.

Lévy Bing. — Le 606 ne stérilise pas la syphilis. *Annales des Maladies vénériennes*, sept. 1913.

Leoy Bing, Dogny et Gerbay. — Influence des traitements antisyphilitiques et en particulier du néosalvarsan sur la séro-réaction. *Annales des Maladies vénériennes*, 1914.

Marcel Pinard. — Les causes d'échec dans la stérilisation de la syphilis. *Société de Dermatol. et de Syphiligr.*, 18 mai 1921.

— Le traitement de la syphilis. *Paris Médical*, 1920, page 187.

— Les paraplégies au cours des traitements arsenicaux. *Société de Dermatol. et de Syphil.*, 10 juillet 1919.

Marcel Pinard et Deguigand. — Syphilis expérimentale chez l'homme. Arséno-résistance. *Société Médicale des Hôpitaux*, 4 nov. 1921.

Marcel Pinard. — De l'influence des traitements insuffisamment actifs sur l'apparition des syphilis méningées. *Paris Médical*, 6 mars 1920.

— De la valeur des traitements initiaux dans la syphilis. *Presse Médicale*, 8 mai 1919.

Milian. — Roséole retardée 9 mois après un traitement par 4 injections de 606 pratiquées au moment du chancre. *Société de Dermatol. et de Syphil.*, 6 juin 1912.

— Arséno-résistance des tréponèmes. *Société Médicale des Hôpitaux*, 14 oct. et 23 déc. 1910.

Manoglou. — Deux cas de syphilis récidivante après traitement par l'hectine et le 606. Arséno-résistance. *Société de Dermatol. et de Syphil.*, 6 juin 1911.

Nyssens de Larroque. — Contribution à l'étude de quelques cas d'arséno-résistance. *Bruxelles Médical*, 15 août 1922.

Orphanidés. — Sur un cas de syphilis traitée très énergiquement dès le premier jour de l'apparition du

chancre. Reviviscence du chancre in situ, sa signification. *Paris Médical*, 14 janvier 1922.

QUEYRAT et Marcel PINARD. — Comment traiter les syphilitiques pour les guérir. *Société de Dermatol. et de Syphil.*, 10 juin 1920.

RAVAUT. — Accidents nerveux à type de névralgie intercostale chez un syphilitique traité par le salvarsan. Son origine démontrée par la ponction lombaire. *Annales de Dermatol. et de Syphil.*, avril 1913.

— Récidives et réinfections après traitement de la syphilis récente par le salvarsan. *Presse Médicale*, 13 sept. 1913.

— Récidive in situ d'un chancre syphilitique sous forme de syphilide chancriforme, 20 jours après la fin d'un traitement par le salvarsan et le mercure. *Annales de Dermatol. et de Syphil.*, 1913, page 176.

— Arséno-résistance au cours du traitement par l'hectine et le 606. *Société Médicale des Hôpitaux*, 10 déc. 1910.

ROTHERMUND et DALE. — Experimentelle untersuchungen über die arsenfestigkeit der Spirochaeten. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1911, n° 39.

SENAÏ AKATSU et HIDEGO NOGUCHI. — The drugfastness of spirochetes to arsenical mercurial and iodine compounds in vitro. *Journal of experimental Medecine*, mars 1917.

WECHSELMANN et ARNHEIM. — Ueber die Wiederstands fähigkeit lokaler Spirochätenherde gegenüber reiner Salvarsantherapie. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 7 mai 1914.